

INFORME DEL GRUPO DE ANÁLISIS CIENTÍFICO DE CORONAVIRUS DEL ISCIII (GACC-ISCIII)

ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES FRENTE A SARS CoV-2

** Este informe está realizado con la evidencia científica disponible en la fecha de su elaboración y podrá ser actualizado si surgen nuevas evidencias.*

RESUMEN DIVULGATIVO

Los [anticuerpos neutralizantes](#) son una de las posibles defensas que tiene el sistema inmunitario. Se generan cuando una persona sufre una infección y, aunque parecen jugar un papel importante en la respuesta inmunitaria, su papel en la COVID-19 no es del todo conocido.

Los anticuerpos neutralizantes permiten eliminar el efecto de microorganismos invasores, y su actividad se desencadena gracias a proteínas situadas en la superficie de los virus, a las que se unen para 'bloquear' la infección. La comunidad científica lleva tiempo estudiando si la respuesta defensiva mediante anticuerpos neutralizantes puede inducir inmunidad efectiva y duradera. Además se está investigando si estos anticuerpos de pacientes que han estado en contacto con el coronavirus SARS-CoV-2 podrían utilizarse como base para nuevos tratamientos en COVID-19.

Conocer cómo invade el coronavirus las células y cómo actúan los anticuerpos neutralizantes para combatirlo es fundamental para avanzar en el posible uso de estos anticuerpos con fines terapéuticos o preventivos. Aún falta mucho conocimiento al respecto, y todavía hay que mejorar las técnicas de determinación de estos anticuerpos para obtener datos más fiables.

Los estudios llevados a cabo hasta el momento en SARS-CoV-2 señalan que los anticuerpos neutralizantes aparecen unas dos semanas tras comenzar la infección, y que su pico máximo de actividad se produciría a las 4 y las 6 semanas. Pero no se ha confirmado si todos los pacientes generan anticuerpos neutralizantes, qué factores determinan su aparición y actividad (edad del paciente, gravedad de la infección...) ni si sus niveles de neutralización son siempre suficientes para conferir protección, ya que sus niveles son muy variables y no se detectan en el 10-30% de los pacientes.

[Hay muchas cuestiones por aclarar](#). Su papel en el control de la infección y los síntomas de la enfermedad; si existe una protección cruzada de anticuerpos neutralizantes generados por otros coronavirus, o si una vez pasada la enfermedad y generados los anticuerpos es posible volver a contraerla (reinfeción). Y la más importante: saber cuánto tiempo dura este efecto, caso de ser protectores de la re-infección. Aún no hay evidencias sólidas para responder a estas preguntas que sólo podrán confirmarse en estudios prospectivos a medio y largo plazo.

Por último, recordar que [el estudio de la producción de anticuerpos neutralizantes y sus características tiene una especial importancia](#), dado que en otras infecciones víricas respiratorias estos anticuerpos son el elemento de control más importante y su generación representa por tanto el objetivo principal de una vacuna preventiva.

INFORME COMPLETO

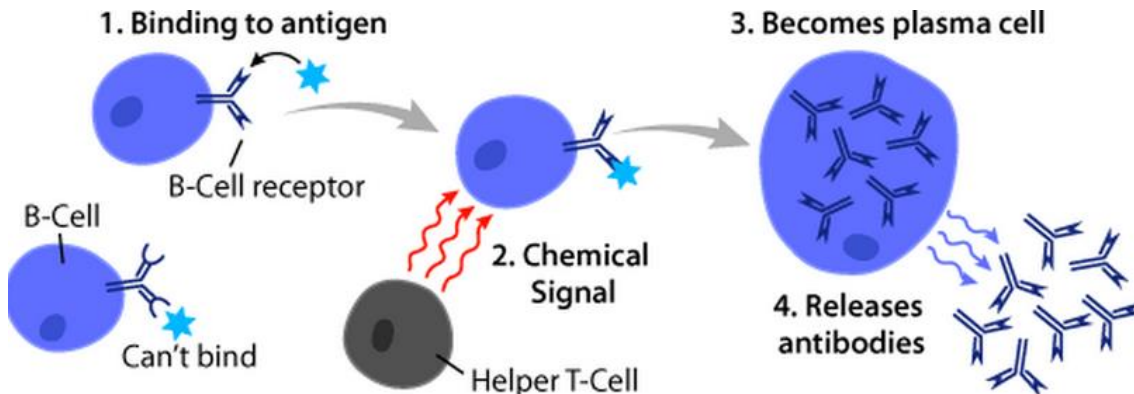
Breve recuerdo inmunológico

La síntesis de anticuerpos representa uno de los mecanismos efectores de la inmunidad adaptativa. Los anticuerpos son un tipo de macroproteínas producidas por los linfocitos B, denominadas inmunoglobulinas, que constan de una región constante y una región variable. La región variable es la que concede la especificidad al anticuerpo al unirse de manera altamente específica a los determinantes antigénicos que reconoce. A diferencia de los linfocitos T que reconocen péptidos lineales presentados por los complejos HLA, los anticuerpos reconocen estructuras conformacionales tanto en solución como en la superficie de las células que denominamos “epítomos” o “inmunotopos”.

La generación de anticuerpos específicos frente a un germen determinado es un proceso complejo que comprende los siguientes pasos (Figura 1):

- 1) El reconocimiento del antígeno por el receptor situado en la membrana de los linfocitos B. Sólo los receptores capaces de reconocer el antígeno y unirse al mismo serán activados para realizar la síntesis de los anticuerpos. De esta manera se asegura la especificidad de respuesta de un anticuerpo frente a un germen. Los epítomos reconocidos frente a un microbio son múltiples por lo que frente a cada infección se activarán múltiples clones -entre centenares y miles- de linfocitos B.
- 2) Los linfocitos B entran en contacto con los linfocitos CD4 cooperadores en los ganglios linfáticos, que inducirán la proliferación y diferenciación de los clones linfocitarios activados. Los linfocitos B generarán linfocitos memoria y células plasmáticas que producirán los anticuerpos de manera masiva. Los anticuerpos controlan las infecciones mediante mecanismos diferentes, no sólo por neutralización. Por este motivo, no todos los anticuerpos tienen capacidad neutralizante y de hecho representan una minoría en algunas infecciones.
- 3) Mediante mecanismos de recombinación genética se producen distintos tipos de inmunoglobulinas con la misma especificidad en reconocer las proteínas del virus. Las IgM son las primeras en generarse; se detectan en 1-2 semanas tras la infección, y representan un primer frente de respuesta. Las IgG se sintetizan posteriormente y son las inmunoglobulinas más potentes, pero su generación es más tardía: aparecen entre dos y doce semanas tras la infección. Las IgA son las inmunoglobulinas que se expresarán en mucosas mediante su dimerización con una proteína que les permite secretarse en los epitelios.
- 4) En las infecciones crónicas, las IgG aumentan progresivamente su afinidad y potencia mediante mecanismos de hipermutación de su región variable.
- 5) Una vez resuelto el proceso infeccioso hay una caída progresiva de anticuerpos, pero persisten poblaciones de linfocitos B de memoria específicos frente al germen eliminado. En caso de re-infección se activarán y producirán IgG específica de manera rápida, en 48-72 horas.

Figura 1. Mecanismo de generación de anticuerpos



Fuente. Wikipedia

Es importante recordar que, aunque la actividad neutralizante de los anticuerpos es la más estudiada, especialmente en las infecciones virales, no es el único mecanismo efector de los mismos. Los anticuerpos pueden reconocer determinantes antigénicos microbianos en la membrana celular y unirse a ellos. Raramente son directamente citolíticos, pero al unirse a los epítomos expresados a nivel celular los 'dianizan' y permiten la unión a través del dominio Fc de su receptor a linfocitos 'natural killer' y macrófagos, que destruyen las células infectadas.

En determinadas condiciones los mecanismos efectores de los anticuerpos pueden generar y contribuir a una respuesta inflamatoria excesiva como la observada en la "tormenta de citocinas" de la COVID-19. Otro efecto negativo de los anticuerpos es que generen un efecto "facilitador" que aumente la infección al facilitar la endocitosis por células de estirpe macrófaga. Esto se ha descrito en virus como Zika o fiebre amarilla. En SARS hay algún dato anecdótico, pero siempre en ensayos 'in vitro', por lo que no es esperado que este fenómeno sea relevante en la infección por SARS-CoV-2.

Anticuerpos neutralizantes en la infección por SARS-CoV-2

El estudio de la producción de anticuerpos neutralizantes (AcN) y sus características tiene una especial importancia dado que en otras infecciones víricas respiratorias los anticuerpos neutralizantes son el elemento de control más importante y el objetivo de una vacuna preventiva. Es un área de investigación en explosión con más de 60 artículos en plataformas pre-publicación con determinación de la actividad neutralizante.

En este campo, las preguntas planteadas son:

- ¿Cuándo se producen y cuánto duran los AcN tras la infección y curación de COVID-19?
- ¿Los producen todos los pacientes, y en qué cantidad?
- ¿Qué papel tienen en la curación del paciente infectado y en la protección y prevención frente a SARS-CoV-2, incluyendo la re-infección?
- ¿Cuáles son los determinantes antigénicos que son reconocidos por los anticuerpos?
- ¿Pueden anticuerpos frente a otros coronavirus protegernos de SARS-CoV-2?

En general hay puntos de coincidencia en los artículos publicados, pero también discrepancias, en parte debidas a las técnicas utilizadas para la titulación de la actividad neutralizante. Estas técnicas se analizan en el siguiente apartado. A partir de estos trabajos se pueden extraer las siguientes conclusiones, que están sujetas a cambio según se vaya haciendo un seguimiento mayor de los pacientes y mejoren las tecnologías diagnósticas.

Dinámica de generación de AcN y persistencia.

La generación de AcN es paralela a la de la síntesis de anticuerpos. A los 7 días del inicio de los síntomas el 40% de los pacientes pueden tener anticuerpos; a las dos semanas prácticamente la totalidad de pacientes los generan. En un porcentaje bajo de pacientes, entre el 3 y el 10% según los trabajos, no se detecta la producción de anticuerpos. Este es un dato sorprendente porque habitualmente los 'no respondedores' son muy pocos individuos. Es posible que los test actuales no sean lo suficientemente sensibles y habrá que validar estos datos con los ELISA de segunda y tercera generación.

Otra posibilidad es que en algunos pacientes la infección sea muy leve y no alcance el umbral de disparo de la síntesis de anticuerpos aunque se activen otras respuestas celulares y de inmunidad innata. Este último escenario es bastante desconocido, aunque se ha descrito en pacientes expuestos y no infectados por VIH, y también recientemente en pacientes con COVID-19 y muy pocos síntomas.

Dado el poco tiempo transcurrido desde el inicio de la pandemia, existen pocos estudios longitudinales analizando los niveles de anticuerpos y su capacidad de neutralización. Los datos publicados sugieren que la caída de los niveles y la desaparición se produce a los pocos meses de la infección, lo que despierta dudas sobre la duración de la protección. Sin embargo, lo previsible es que se mantengan respuestas memoria que se activarían al entrar en contacto con el antígeno, como se observa por ejemplo en pacientes vacunados frente a hepatitis B que pierden los anticuerpos anti-HBS.

Proporción de pacientes que los generan e intensidad de la respuesta

Los porcentajes de generación de AcN son variables en función de los niveles de neutralización definidos en los distintos trabajos. Un 30% de los pacientes no desarrolla actividad neutralizante detectable, y en torno 50-70% tiene actividad neutralizante media o media/baja en plasma. Hay consenso entre los distintos trabajos en que sólo una minoría de pacientes, entre el 1-5%, generan altos títulos de neutralización.

Los umbrales utilizados para definir estas categorías varían de estudio a estudio. La actividad neutralizante se titula diluyendo el suero o plasma del paciente e incubándolo con el virus antes de infectar células en cultivo. Se cuantifica la dilución de plasma que bloquea el 50% de la infección (IC50). Un título 1:1000 quiere decir que una dilución del plasma del paciente 1.000 veces tiene actividad neutralizante que bloquea la infección por SARS-CoV-2 un 50% respecto a la infección sin incubación con el plasma. Los perfiles que se definen son los siguientes (Tabla 1). Son valores aproximados dada la variabilidad en las técnicas y las clasificaciones de los distintos trabajos.

Grado de neutralización	Rango de actividad	% de pacientes
Indetectable	<1:40	10-30
Bajo	>1:40 y <1:500	15-30

Medio	>1:500 y <1:1000/2000	30-50
Alto	>1:1000/2.500	2-10

Las cifras no son buenas, pero es importante tener en cuenta tres aspectos:

- La función de los anticuerpos no es sólo su actividad neutralizante. Otros mecanismos de acción como la denominada citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) puede contribuir al control y la curación de la COVID-19. Mediante este mecanismo los anticuerpos ‘marcan’ las células infectadas para que células citotóxicas, especialmente de tipo ‘natural killer’ las destruyan.
- Las técnicas tienen una sensibilidad que desconocemos y deben optimizarse para aumentar su sensibilidad como se discute en el siguiente apartado.
- El hecho de que no se detecte actividad neutralizante no excluye que el paciente tenga esos anticuerpos capaces de bloquear el virus. De hecho, cuando se purifican los anticuerpos de pacientes con COVID-19, algunos de los que se aíslan tienen una fuerte capacidad neutralizante. Y esto ocurre en todos los pacientes independientemente de que tengan títulos elevados de neutralización en plasma o no. La interpretación es que esos anticuerpos se producen probablemente en todos los sujetos. Pero, en algunos pacientes, representan un porcentaje muy bajo del total de anticuerpos; existen aunque a bajo nivel, diluidos en un conjunto de anticuerpos no neutralizantes, lo que dificulta su identificación.

Por último, es importante recordar que al realizarse las mediciones en plasma no se está estudiando la actividad neutralizante en mucosas realizada por la IgA-secretora. En un único trabajo en que se estudia la capacidad neutralizante de IgA e IgG en sangre de manera diferenciada, se observa una mayor actividad de la neutralización mediada por IgA plasmática.

Papel en la curación, protección y prevención frente a SARS-CoV-2, incluyendo la re-infección

Existe una correlación entre el desarrollo de anticuerpos y la desaparición del virus en faringe determinado por PCR. Sin embargo, los pacientes que progresan a neumonía severa desarrollan también anticuerpos, lo que hace dudar de su papel definitivo en la curación frente a la acción de los linfocitos citotóxicos, ‘natural killer’ y mecanismos de inflamación. En algunos trabajos los pacientes de edad avanzada generan mayor título de AcN, lo que puede estar relacionado con la gravedad del cuadro clínico. Otros artículos no encuentran esta correlación.

En cuanto a la protección frente a la infección, no se dispone aún de datos en cohortes humanas, ya que los eventos de reinfección no se han identificado de manera concluyente hasta el momento. En un trabajo en que la infección de macacos por SARS-CoV-2 produjo neumonía severa e indujo AcN se realizó una reinfección a los 35 días tras la recuperación; los macacos se infectaron pero la carga viral en faringe fue mil veces inferior a la de la primera infección y no se produjo infección pulmonar. La segunda infección correlacionó con un repunte en los títulos de AcN. Este experimento sugiere protección de AcN frente a posibles reinfecciones pero está realizado en a un plazo de tiempo muy corto. En modelos de vacunación de macacos se obtiene protección frente al desafío aunque muchos de estos resultados no han sido publicados todavía con el filtro de los revisores.

Los bajos títulos de neutralización y la desaparición rápida de anticuerpos frente a SARS-CoV-2, si se confirma, es motivo de preocupación. Sin embargo, también es previsible que los linfocitos B memoria y las células plasmáticas que persisten produzcan anticuerpos de manera rápida en caso de una re-infección. Pero desconocemos en qué escenario nos movemos.

Dos cuestiones no pueden responderse todavía: cuál es el efecto terapéutico/protector de estos anticuerpos y su papel frente a la re-infección, y cuál es la duración de la respuesta y la generación de memoria inmune a largo plazo. Sólo hay datos indirectos:

- En SARS y MERS las respuestas fueron prolongadas. En una serie de 98 pacientes recuperados de SARS todos mantenían niveles de IgG y actividad neutralizante dos años después de la infección. En otra serie de 13 supervivientes de MERS, el 87% presentaban títulos de neutralización y anticuerpos a los 3 años de infección.
- Los modelos animales y la experiencia con otros coronavirus que producen catarros leves apoyarían el papel protector a medio plazo de estos anticuerpos. Sin embargo algunos autores cuestionan esta protección dada la reinfección por estos coronavirus causante del resfriado común. Se necesitan más estudios prospectivos y experimentos de infección y neutralización cruzada “in vitro” para responder a esta pregunta.

Los trabajos en desarrollo, en que se trata a pacientes con AcN, serán definitivos para poder responder a la pregunta sobre el papel protector de los anticuerpos neutralizantes ‘in vivo’. Estos datos serán importantes para tener una herramienta terapéutica no sólo para el tratamiento de pacientes graves, sino como fármaco de recurso en los estudios experimentales de infección de humanos o CHIM (Controlled Human Infection Modelling).

Es importante señalar que existe un desarrollo acelerado no sólo de vacunas, sino de anticuerpos neutralizantes para su uso terapéutico. Se han caracterizado, clonado y expresado docenas de anticuerpos con actividad neutralizante ‘in vitro’ dirigidos frente al dominio de unión al receptor (RBD) y otras regiones de la espícula viral.

En otras enfermedades infecciosas, como el VIH, han demostrado su eficacia en tratar y prevenir la infección. Actualmente, a falta de una vacuna, se estudia su efecto protector en humanos. El escalado en la producción de estos anticuerpos permitirá el tratamiento de pacientes infectados y quizás la protección de grupos de alto riesgo. En la infección por el VIH la modificación de estos anticuerpos terapéuticos permiten que se mantengan niveles elevados durante tres meses tras la infusión de una única dosis.

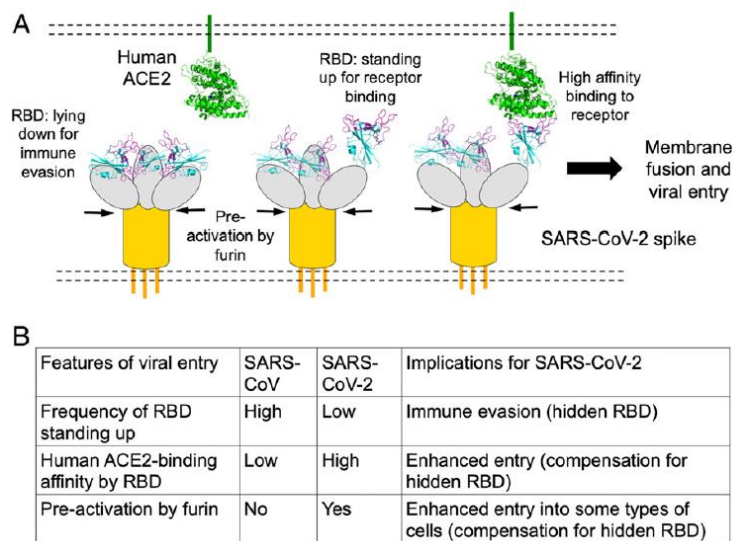
Determinantes antigénicos que son reconocidos por los anticuerpos

La espícula del SARS-CoV-2 es la diana a batir. El dominio de neutralización más importante es el de unión al receptor, denominado Receptor Binding Domain (RBD), como lo demuestran experimentos con distintos anticuerpos. Sin embargo, el mapeo de los anticuerpos monoclonales generados a partir de pacientes muestran que otros dominios de la proteína son susceptibles para generar neutralización. Entre estos el dominio de fusión en la fracción S2 de la proteína es también importante.

Algunos aspectos sobre la susceptibilidad a la neutralización de la envuelta de SARS-CoV-2 están en fase de estudio y podrían representar obstáculos para la función de los AcN.

- La espícula del SARS-CoV-2 tiene dos conformaciones denominadas ‘standing-up’ y ‘lying-down’ que se dan simultáneamente. En la primera el dominio RBS tiene una alta afinidad para la unión con el receptor y es accesible a los AcN. Sin embargo, en la segunda hay un plegamiento de la proteína que podría potencialmente dificultar el acceso de los AcN a su diana. Esa forma tiene una menor afinidad por el receptor ACE2. Este déficit podría ser compensado por la actividad Furina de SARS-CoV-2. (Figura 2).

Figura 2. Mecanismos de entrada celular del SARS-CoV-2.



J Shang et al. Proc Natl Acad Sci USA 2020
<https://www.pnas.org/content/117/21/11727>

- Una pregunta frecuente es si las mutaciones que se están produciendo en SARS-CoV-2 pueden interferir con la neutralización o si, en otras palabras, nos encontramos ante variantes de escape. No existen datos para contestar a esta pregunta. Sólo un clado, el G, tiene una mutación en la espícula del virus → D614G.
- Por último, algunos cambios introducen sitios potenciales de N-glicosilación, un mecanismo que utilizan otros virus para escapar de la acción de los anticuerpos neutralizantes mediante la generación de ‘escudos glicano’.

¿Pueden anticuerpos frente a otro coronavirus proteger frente a SARS-CoV-2?

En relación con este punto no hay por el momento datos sólidos que demuestren la neutralización cruzada entre distintos coronavirus. En concreto, se ha comunicado que pacientes con infecciones con coronavirus respiratorios tienen linfocitos, especialmente CD4, con actividad frente SAR-CoV-1 y SARS-CoV-2. El papel de estos linfocitos y sus respuestas celulares que reconocen dominios conservados en todos los coronavirus como las proteínas de la cápside puede ser importante en la evolución y la gravedad de la COVID-19.

Sin embargo, hasta el momento no se han identificado anticuerpos frente a estos coronavirus capaces de neutralizar los virus SARS. La propuesta de infectarse con estos virus más banales clínicamente como un medio de vacunación cruzada no tiene fundamento con los datos

actuales. Para confirmarlo deben realizarse estudios que demuestren una correlación entre la existencia de anticuerpos y respuestas celulares frente a coronavirus catarrales y la evolución de la COVID-19. Los estudios realizados con sueros de pacientes recuperados de SARS y MERS no han demostrado una reacción cruzada que pudiera proteger frente a SARS-CoV-2. Hasta el momento sólo se ha aislado a partir de un paciente recuperado de SARS un anticuerpo frente al dominio de fusión que podría bloquear ambos virus.

Otro aspecto más distante, pero relacionado con este, es la propuesta de vacunar frente a otros patógenos para aumentar las respuestas de inmunidad innata, especialmente las rutas del interferón. El objetivo sería levantar una barrera inmunitaria inespecífica -no basada en anticuerpos o linfocitos citotóxicos- que dificulte la infección. En concreto, se ha propuesto la re-vacunación frente a polio. Esta propuesta es una hipótesis teórica no basada en datos concretos y tiene algunas debilidades.

La primera es que el efecto vacunal sería transitorio, prácticamente de días, porque al estar ya vacunados el 'boost' provocará esencialmente una potente respuesta de anticuerpos que neutralizaran el polio vacunal en días. Las respuestas de inmunidad innata tendrán previsiblemente un papel menor en el control y no se perpetuarán en el tiempo. La segunda crítica es que los coronavirus disponen de al menos media docena de proteínas que antagonizan el efecto del interferón clase I y clase III por lo que es dudoso que esta barrera sea protectora.

Por último, una posibilidad -más teórica- es que la simultaneidad de dos infecciones puede provocar una selección de la respuesta inmune hacia una de ellas desatendiendo la respuesta frente a la segunda. Podría darse la paradoja de que la vacunación frente a polio empeorara la infección frente a SARS-CoV-2 al estar el sistema inmune focalizado en combatir el virus de polio vacunal.

Métodos de determinación de anticuerpos neutralizantes

Existen varias tecnologías en desarrollo, pero en la actualidad los ensayos son modelos de infección 'in vitro'. A continuación se describe el estado de las técnicas, las ventajas y limitaciones de cada una:

Test serológicos

- Test de ELISA específicos. Con el desarrollo de test de ELISA de segunda y tercera generación pueden detectarse anticuerpos específicos frente a dominios de la proteína expresados en su forma conformacional nativa. En concreto, existen ELISA
- que detectan anticuerpos frente al dominio RBD. El inconveniente es que no todos los anticuerpos que se unen a este dominio son neutralizantes, pero puede proporcionar una aproximación.
- Competición con péptidos. Es el abordaje complementario al previo. La unión de anticuerpos a una proteína recombinante de la espícula se compete con péptidos. Si se utilizan péptidos específicos de los dominios de neutralización podemos estimar la proporción de anticuerpos neutralizantes presentes en la muestra. El inconveniente de este abordaje es su baja sensibilidad ya que no detectará anticuerpos presente en baja concentración. En segundo lugar, se necesita un panel de péptidos solapantes muy amplio, lo que encarece la prueba.



Test de infección “in vitro”

Son los más utilizados y representan el ‘gold standard’ de la técnica. Estos test analizan la actividad neutralizante en suero o plasma mediante la incubación de una preparación viral con el suero del paciente a varias diluciones. Como se ha comentado previamente se compara el grado de infección en ausencia de suero y en presencia de las distintas diluciones del suero. La dilución con la que se inhibe el 50% de la infección se denomina concentración inhibitoria 50 (IC50) y la dilución del plasma que la consigue es el título de neutralización. Un título de 1:1.280 quiere decir que un plasma diluido 1.280 veces es capaz de neutralizar la infección viral en un 50% ‘in vitro’. Lo que varía es el virus que se utiliza.

- **Inhibición de la infección con una variante natural.** En estos ensayos clásicos un aislado de SARS-CoV-2 se crece en cultivos celulares. El stock obtenido se titula para ver su grado de infectividad y virulencia. Los cultivos van a morir en un tiempo dependiente de la dosis con la que son infectados. Habitualmente se selecciona una dosis viral que provoque la muerte del cultivo en 48-72 horas. Al final de este tiempo se analiza la viabilidad del cultivo en condiciones de infección con y sin la neutralización previa del virus con distintas dosis de plasma del paciente. La lectura de este test es la viabilidad celular. Las principales limitaciones de este abordaje son la necesidad de trabajar en condiciones P3 estrictas, sobre todo en el proceso de generación del stock viral, y que medimos la infección de manera indirecta – protección frente al efecto citopático- y no directa –cuantificación de la replicación -.
- **Utilización de virus pseudotipados.** En este abordaje se genera un virus ‘quimera’, que consiste en el núcleo de un virus defectivo que se recubre con una membrana que lleva la proteína “S” de SARS-CoV-2. De esta manera se puede medir la neutralización sobre este virus quimérico que se denomina ‘pseudotipo’, que entra en la célula mediante la proteína “S” de SARS-CoV-2. Estos virus se ponen en contacto con el suero del paciente y se realiza la infección para determinar su IC50. Las ventajas son que puede trabajarse en nivel 2 de bioseguridad, ya que el virus es defectivo y sólo infecta un ciclo, y que la generación de ‘stock’ es muy sencilla. Una ventaja adicional es que en el virus de la plataforma se introduce un gen marcador que se expresa con la replicación viral, habitualmente luciferasa o una proteína fluorescente. En las células infectadas se cuantifican los niveles de estas proteínas en presencia o ausencia de suero y estimamos la IC50 y el título de neutralización. Otra ventaja añadida es que al trabajar con ADN es muy fácil introducir por mutagénesis dirigida variantes de SARS COV-2 y estudiar si el suero neutraliza las distintas variantes que circulan en un país. La dificultad es que es una técnica algo delicada que exige experiencia en la misma para obtener datos robustos.

Consideraciones finales

El estudio de la generación y caracterización de los anticuerpos neutralizantes frente a SARS-CoV-2 es uno de los campos de investigación más dinámicos en la epidemia COVID-19. Los AcN son el elemento más importante a generar por una vacuna preventiva pero también un potencial tratamiento para pacientes graves. Los datos de este informe están realizados con la evidencia disponible en este momento pero debe revisarse conforme se publiquen los estudios en marcha.

Por último, es importante recordar que la respuesta del sistema inmunitario no se limita a generar anticuerpos sino que existen otros mecanismos de defensa como los sistemas del Interferón y muy especialmente las respuestas celulares específicas, linfocitos CD4 y CD8, que construyen respuestas potentes frente a la infección y que también contribuyen, con los anticuerpos neutralizantes, a la protección generada por las vacunas.

Madrid, 2 de julio de 2020

Informe realizado por José Alcamí (CNM).

Grupo de Análisis Científico de Coronavirus del Instituto de Salud Carlos III.

Integran este grupo los Drs Mayte Coiras, Francisco Diez, Elena Primo, Cristina Bojo, Beatriz Pérez-Gómez, Francisco David Rodríguez, Esther García-Carpintero, Luis María Sánchez, José A. Plaza y Débora Álvarez. Está coordinado por el Dr José Alcamí.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Cellular and Molecular Immunobiology. AK Abbas, AH Lichtman, S Pillai (Eds). Elsevier 7th Edition 2012.
- 2) Dissecting antibody-mediated protection against SARS-CoV-2. Tomer Zohar and Galit Alter. Nature Reviews in Immunology 2020. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0359-5>.
- 3) Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients of Novel Coronavirus Disease 2019. Zhao J. et al. Clin Infect Dis. 2020:ciaa344. doi: 10.1093/cid/ciaa344. <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa344/5812996>
- 4) Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients With COVID-19. Xiang F et al. Clin Infect Dis. 2020;ciao461. <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciao461/5822173>.
- 5) Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. Kai-Wang To et al. Lancet Infect Dis. 2020;5:565-574. <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1473-3099%2820%2930196-1>.
- 6) Longitudinal profile of antibodies against SARS-coronavirus in SARS patients and their clinical significance. Hongying MO et al. Respirology 2006;49-53.
- 7) Persistence of Antibodies against Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. Payne DC et al. Emerg Infect Dis 2016;22:1824-26.
- 8) The Behaviour of Recent Isolates of Human Respiratory Coronavirus In Vitro and in Volunteers: Evidence of Heterogeneity Among 229E-Related Strains. Sylvia E. Reed. J. Med. Virol. 1984;13:179-192.
- 9) Analysis of a SARS-CoV-2 infected individual reveals development of potent neutralizing antibodies to distinct epitopes with limited somatic mutation Seydoux M et al. Immunity 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.001>
- 10) Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study Kelvin Kai-Wang To et al. Lancet Infect Dis 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30235-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30235-8).
- 11) A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. Amanat F et al. Nat Med. 2020 May 12. doi: 10.1038/s41591-020-0913-5.

- 12) A noncompeting pair of human neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2. Wu Y et al. Science 10.1126/science.abc2241 (2020).
- 13) SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. Chandrashekar A et al. Science 2020. <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/05/19/science.abc4776>
- 14) Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. Grifoni A et al. Cell 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015>
- 15) Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. Pinto D et al. Cell 2020. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2349-y>.
- 16) Two linear epitopes on the SARS-CoV-2 spike protein that elicit neutralising antibodies in COVID-19 patients. Poh CM et al. Nature Communic. (2020) 11:2806 <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16638-2>.
- 17) Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections Long Q-X et al. Nature Medicine 2020. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>.

Artículos no evaluados por pares

- 1) Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. Wu F et al. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.20047365v2>.
- 2) Clinical Characteristics of Hospitalized Covid-19 Patients in New York City. Paranjpe I et al. medRxiv. 2020 Apr 23:2020.04.19.20062117. doi: 10.1101/2020.04.19.20062117.
- 3) Convergent Antibody Responses to SARS-CoV-2 Infection in Convalescent Individuals. Robiani DF et al. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.13.092619>.
- 4) IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2. Sterlin D et al. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.10.20126532>.
- 5) Linear epitopes of SARS-CoV-2 spike protein elicit neutralizing antibodies in COVID-19 patients- Li Y et al. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.07.20125096>.
- 6) Detection of SARS-CoV-2 neutralizing antibodies with a cell-free PCR assay. Danh K et al. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.28.20105692>.
- 7) Anti-Spike, anti-Nucleocapsid and neutralizing antibodies in SARS-CoV-2 inpatients and asymptomatic carriers. Brochot E. et al. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.12.20098236>.
- 8) Human coronavirus reinfection dynamics: lessons for SARS-CoV-2. WD Edridge A WD. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.11.20086439>.
- 9) SARS-CoV-2 serological analysis of COVID-19 hospitalized patients, pauci-symptomatic individuals and blood donors. Grzela L et al. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.21.20068858>.
- 10) Serologic responses to SARS-CoV-2 infection among hospital staff with mild disease in eastern France. Fafi-Kremer S. et al. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.19.20101832>.
- 11) Immunogenic profile of SARS-CoV-2 spike in individuals recovered from COVID-19. Juno AJ et al. medRxiv 2020.05.17.20104869; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.17.20104869>. SARS-CoV-2 seroprevalence and neutralizing activity in 1 donor and patient blood from the 2 San Francisco Bay Area. Ne GDL et al. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.19.20107482>.
- 12) The RBD Of The Spike Protein Of SARS-Group Coronaviruses Is A Highly Specific Target Of SARS-CoV-2 Antibodies But Not Other Pathogenic Human and Animal Coronavirus Antibodies. Premkumar L et al. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.06.20093377>.

- 13) Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. Fan Wu F et al. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365>.

Otras referencias:

- Entender lo anticuerpos neutralizantes. Grupo de trabajo sobre tratamientos del VIH (gtt-VIH): <http://gtt-vih.org/book/print/1766>
- Estudian el potencial de los anticuerpos neutralizantes en tratamientos y vacunas. En Agencia SINC: <https://www.agenciasinc.es/Noticias/Estudian-el-potencial-de-los-anticuerpos-neutralizantes-en-tratamientos-y-vacunas>
- El 99% de los infectados de coronavirus genera anticuerpos. En Materia-El País: <https://elpais.com/ciencia/2020-05-14/el-99-de-infectados-de-coronavirus-genera-anticuerpos.html>
- La inmunidad frente al coronavirus no es tan duradera: a los dos meses bajan los anticuerpos. En Nius: https://www.niusdiario.es/ciencia-y-tecnologia/ciencia/inmunidad-frente-coronavirus-no-tan-duradera-dos-meses-bajan-anticuerpos_18_2967045304.html.